Aus der inneren Abteilung des St. Maria-Viktoria-Krankenhauses,
Berlin NW 7, Karlstraße 27—30.
(Direktor: Professor Dr. Carl Maase.)

Reine recidivierende Agranulocytose.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Spyro Michalis
aus Preveza (Griechenland)

Tag der Promotion: 30. Januar 1937.

Druck: Rudolph Pfau, Berlin NW 7, Luisenstraße 21.

768

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Friedrich-Wilhelms-Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Siebeck
Referent: Prof. Dr. Maase
Korreferent: Prof. Dr. von Bergmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meiner lieben Mutter gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535702_0153

In der Sitzung des Berliner Vereins für innere Medizin und Kinderheilkunde vom 3. 7. 1922 sprach Werner Schultz über „Gangräneszierende Prozesse und Defekt des Granulocytensystems".

An Hand von fünf Fällen beschrieb er ein neues Krankheitsbild, das durch folgende Symptome charakterisiert ist: Akuter Beginn mit hohem Fieber, kurze Krankheitsdauer (3 Tage bis 2 Wochen), tödlicher Ausgang. Ueberwiegendes Vorkommen bei Frauen in mittleren Jahren (38 bis 61 Jahre). Das auffallendste Merkmal sei die hochgradigste Verminderung der Gesamtleukocytenzahl (oft bis auf einige Hundert), ganz besonders auf Kosten der Granulocyten, also der neutro-, eosino- und basophilen Zellen im Blute, ohne sonstige Blutveränderungen, ohne Anämie bei Fehlen einer hämorrhagischen Diathese und bei normaler Blutplättchenzahl. Weiterhin gehöre zum Krankheitsbild Ikterus. Charakteristisch sei ferner das Auftreten von lokalen Erscheinungen, bestehend aus Ulcerationen, Nekrosen, diphtheroiden Belägen und gangränösen Veränderungen in der Mund- und Rachenschleimhaut, im Magen- und Darmtraktus und Vagina. Diesem eigenartigen Krankheitsbilde oder Symptomenkomplex gab Schultz den Namen „Agranulocytose".

Von anderen Autoren ist eine Reihe weiterer Namen vorgeschlagen worden wie: Angina agranulocytotica (Friedemann), Mucosis nekroticans (J. Weiß), Agranulocytosis septicaemica simplex (Vlad. Jedlicka), Agranulocytose pure (Aubertin et R. Levy), Stomatitis gangränosa myelophthisica (Jagic und Spengler), Maligne Neutropenie (Schilling) und Granulocytopenie oder Agranulocythämie (A. Hartwich).

Seit der Veröffentlichung von Schultz im Jahre 1922 sind in der Weltliteratur zahlreiche Publikationen über dieses Krankheitsbild selbst und über verwandte Krankheitszustände erschienen. Sie brachten über dieses Leiden eine Reihe von Beobachtungen, die von dem von Schultz scharf umrissenen Krankheitsbild abweichen. Sie zeigen, daß außer Frauen auch Männer und überhaupt alle Altersklassen von der Krankheit befallen werden, so der Fall eines sechsjährigen Mädchens von J. Weiß und der eines viereinhalbjährigen Knaben von R. Bantz. Weiterhin kann die Agranulocytose ohne Angina und ohne Ikterus verlaufen. Friedemann beobachtete unter seinen 29 Fällen nur siebenmal einen Subikterus.

Es liegen Mitteilungen vor, daß ein agranulocytäres Blutbild längere Zeit ohne irgendwelche typischen Krankheitssymptome bestehen kann (Leuchtenberger, Hartwich, Dimmel und Preisz, Bock und Wiede u. a.). Der Fall von Reye bot bei objektivem und subjektivem Wohlbefinden ein absolut agranulocytäres Blutbild. Er beobachtete über drei Monate eine 45jährige Frau, die sich trotz typischen Blutbefundes wohl fühlte, meist außer Bett und ohne Fieber war. Dabei bestand dauernd hochgradige Leukopenie, zwischen 700 und 2000 Zellen schwankend. Später traten Nekrosen am After und an den Fingern auf. Unter hoher Temperatur erfolgte einige Tage später der Tod.

Ferner sind Fälle mit Anämie und hämorrhagischer Diathese beschrieben worden (Aubertin et R. Levy, Hartwich, Leuchtenberger u. a.).

Chronischer Verlauf der Agranulocytose und Verlauf mit akuten Schüben ist mehrmals beobachtet worden, so in zwei Fällen von Hartwich; im Falle 7 betrug die Dauer zehn, im Falle 9 neuneinhalb Monate. Aehnlich liegt der Fall 1 von Dimmel, der Jahre hindurch immer wieder recidivierte (1919 bis 1928). Die Attacken traten meist zweimal im Jahre, und zwar im Frühjahr und Herbst auf. Ueber chronischen Verlauf mit akuten Schüben berichten weiter Reye, Friedemann, Schilling, Rutlege, Kommerel, H. J. Wolf und Aurin, Doxiades u. a. In allen Fällen aber blieben die Leucocyten und die Granulocyten auch im Intervallstadium auf niedrigen Werten.

Im Gegensatz zu den ersten Veröffentlichungen von Schultz wurden später eine ganze Reihe von Fällen beobachtet, die in Heilung ausgingen; der erste Fall von Lauter, dann von Ehrmann und Preuß, später von Friedemann, Schultz u. a. Auf Grund dieser Beobachtungen ist die Schultzsche Beschreibung erweitert und ergänzt worden. Auch Schultz selbst hat die klinische Symptomatologie der Agranulocytose jetzt freier gestaltet und hält nicht mehr mit der anfänglichen Strenge an dem ursprünglich von ihm geschilderen Bilde fest.

Neben der rein klassischen Agranulocytose im Sinne von Schultz unterscheidet man noch eine zweite Form, die sekundäre oder die symptomatische Agranulocytose, die als Folge von Giftwirkungen verschiedener Art (Infektionen, Intoxikationen) auftreten kann. Außer diesen beiden Gruppen nehmen die französischen Autoren Aubertin und Levy noch eine weitere Gruppe an, die mit Stö-

rungen des erythropoetischen Systems vergesellschaftet ist. Hierher gehören die Fälle, die mit hämorrhagischer Diathese, mit Thrombopenie und Anämie einhergehen. Sie geben folgende Einteilung: 1. Agranulocytose mit Anämie, 2. Agranulocytose mit hämorrhagischer Diathese und thrombopenischem Symptomenkomplex, 3. Agranulocytose mit Anämie und hämorrhagischem Symptomenkomplex.

Nach Schultz, Jagic, Hartwich, Friedemann, Domarus u. a. sind alle Fälle, die außer dem agranulocytären Symptomenkomplex noch Störungen der Erythropoese zeigen, von der reinen kryptogenetischen Agranulocytose mit alleiniger Schädigung des leukopoetischen Systems abzutrennen. Zu diesen Fällen gehört die hämorrhagische Aleukie, akute aplastische Anämie, Amyelie, Panmyelophtise Frank, akute Leukämie. Diese Fälle zeigen außer dem Symptomenkomplex der Agranulocytose noch Werlhofssymptome: Haut- und Schleimhautblutungen, verlängerte Blutungs- und Blutgerinnungszeit, Thrombopenie und fortschreitende Anämie, sie unterscheiden sich ferner auch durch die Blutmorphologie, während bei der Agranulocytose pathologische Zellformen bis jetzt nicht nachgewiesen wurden.

Ein Uebergang zur aplastischen Anämie bezw. Panmyelopthise Frank mit Thrombopenie und hämorrhagischer Diathese und Beteiligung des erythropoetischen Apparates lehnt Schultz ab. Dagegen handelt es sich nach Brogsitter und Kreß, Schilling, Vonkennel hier nur um besondere Reaktionsformen, aber nicht um wirklich im Wesen verschiedene Krankheitsbilder. Jedoch ist Anämie bei protrahiertem Verlauf und in der Reconvaleszenz beobachtet worden (Jagic, Reye, Dimmel).

Die charakteristischen nekrotisch-ulcerösen Schleimhautveränderungen werden von vielen Autoren als eine sekundäre Folge von Agranulocytose angesehen.

Mit dem Schwund der Granulocyten verliert der Organismus seine wertvollsten Abwehrkräfte, wodurch eine Irresistenz der Gewebe herbeigeführt wird (Schultz, Reye, Domarus, Friedemann und Ekkeles, Bock und Wiede, Vonkennel, Dimmel).

J. Klemberg konnte bei experimenteller Agranulocytose, die er durch Einwirkung von Thorium X auf Tierblut hervorrief, nachweisen, daß die wachstumshemmende Kraft des Serums bei Fehlen der Leukocyten im Blut gegenüber Streptokokken erheblich herabgesetzt wurde (zit. n. Schultz).

Die Nekrosen treten gewöhnlich an Stellen auf, die besonders mechanischen Reizen oder Verletzungen ausgesetzt sind. Schon geringfügige Traumen können zu schwerer Lymphangitis und Nekrosen führen. Daher warnt Schultz vor chirurgischen Eingriffen während des agranulocytären Zustandes. Nekrosegefahr besteht, sobald die Granulocytenzahl 1000 bis 800 im Kubikmillimeter Blut unterschreitet (Bock).

Unter den Nekrosen der Schleimhaut stehen die der Mundschleimhaut an erster Stelle. An den Tonsillen und Rachenteilen finden sich Ulcerationen, diphtheroide Beläge und gangränöse Veränderungen; ferner kommt Gingivitis, sowie Herpes labialis und nasalis vor, ebenso Paratonssilitis. Sehr häufig werden Nekrosen im gesamten Verdauungstraktus gefunden. An erster Stelle werden die Peyerschen Plaques betroffen, so daß es zur Verwechslung mit Typhus abdominalis kommen kann (Schultz). Auch an den Schleimhäuten des weiblichen Genitale werden Ulcerationen und Nekrosen beobachtet. In den parenchymatösen Organen Leber, Milz, Nebennieren und Lungen sind Nekrosen ebenfalls nachgewiesen (Schultz, Bock und Wiede). Ein von Schultz und Jacobowitz mitgeteilter Fall wies nekrotisierende Konjunktivitis und Lidödem auf. Außer an den Schleimhäuten werden auch Veränderungen an der äußeren Haut beobachtet, wie Bläschen, juckende Hautausschläge, erysipelähnliche Rötungen, papulöse Exantheme usw. Reye und Hartwich sahen Nekrosen am Ohrläppchen nach Blutentnahme; Friedemann, Bock und Wiede und auch Reye an den Fingern. Weiter wurden Nekrosen beobachtet am Oberkiefer von Friedemann, an beiden Händen von Bock und Wiede, an den Oberschenkeln, der Inguinalbeuge und der Analfalte von Hartwich. Eine Eiterung bleibt meist aus, weil die Eiterkörperchen durch die Krankheit in ihrer Zahl wesentlich herabgesetzt sind. Nach Besserung des Blutbildes tritt oft eine Schwellung und Eiterung der regionären Drüsen oder an anderen Stellen auf.

Trotz vieler Veröffentlichungen und Einzelbeobachtungen ist bis heute noch vieles ungeklärt. Eine Einigkeit über die Aetiologie und Pathogenese ist noch keineswegs erzielt worden. Bei einer Anzahl von Fällen wurden im Blute während des Lebens, sowie in den Leichenorganen Bakterien nachgewiesen (Schultz und Jacobowitz, Zikowsky, Lauter, Friedemann, Elkeles, Hartwich, Zadek, Lasch u. a.). Dabei handelt es sich um verschiedene Formen von Streptokokken, Straphylokokken, Pneumokokken, ferner Bakt. coli, Pyo-

cyaneus u. a. Daher vertritt eine Anzahl von Autoren die Meinung, daß es sich bei der reinen Schultz'schen Agranulocytose nur um ein Symptom besonders schwerer Allgemeininfektion durch bekannte Erreger handelt (Ehrmann und Preuß, Jagic, Zadek, Brogsitter und Kreß, Zikowsky u. a.). Dies lehnt Friedemann ab; da er bei der Agranulocytose durch Röntgenbestrahlung Heilung sah, nimmt er an, daß es sich nicht um eine Sepsis handeln könne, denn bei Sepsis geht die Erkrankung selbst weiter, auch wenn das Blutbild vollständig normal geworden ist. Da die Agranulocytose vorzugsweise das weibliche Geschlecht befällt (von seinen 29 Fällen sind 24 Frauen), vertritt Friedemann die Meinung, daß hormonale Einflüsse von seiten der weiblichen Sexualorgane eine wesentliche ätiologische Rolle spielen. Für das Vorkommen bei beiden Geschlechtern aber behauptet er, daß die Pathogenese der Erkrankung bei beiden Geschlechtern nicht die gleiche zu sein braucht.

Schultz, Reye, Friedemann und Elkeles, Domarus, Vonkennel u. a. nehmen an, daß die Sepsis etwas Sekundäres als Folge des Leukocytenmangels ist und nicht etwa die Ursache der Agranulocytose. Nach Schultz handelt es sich bei der Agranulocytose wahrscheinlich um eine infektiös-toxische Wirkung eines Virus mit besonderer Affinität zum myeloischen System. Hinter der Ansicht von Schultz stehen Jacobowitz, Kaznelson, Leon, Bantz, Weiß u. a.

Hartwich und auch Vonkennel halten bei einem großen Teil der Agranulocytosefälle dafür, daß von lokalen infektiösen Prozessen ausgehende Toxine zu einer Knochenmarkschädigung und damit zu einer Störung der Leukopoese führen. Außerdem schuldigt Hartwich als Ursache für das Zustandekommen einer Agranulocytose Gifte an, die bei krankhaften Zuständen im intermediären Stoffwechsel entstehen, besonders bei Leberschädigung.

Ein epidemiologischer Zusammenhang oder direkte Uebertragung ist bisher niemals beobachtet worden. Daß eine konstitutionelle Minderwertigkeit des leukocytären Apparates als bedeutsamer Faktor mitspielt, wird im Allgemeinen abgelehnt.

Endlich besteht noch die Frage, ob die Agranulocytose ein Symptom, oder ein eigenes Krankheitsbild ist. Aller Wahrscheinlichkeit nach handelt es sich dabei nicht um eine Krankheit sui generis, sondern um einen Symptomenkomplex (Morawitz und Brugsch, Jagic, Hartwich, Zadek, Leuchtenberger, Brogsitter, Schilling, Hallermann (um ein Syndrom Aubertin und Levy)), der durch verschiedene Krankheitsursachen exogener Natur (Infektio-

nen, Intoxikationen) und allem Anschein nach auch durch solche endogener Natur (Friedemann, Hartwich) hervorgerufen werden kann.

Pathologisch-anatomisch ist das Knochenmark meist atrophisch. Megakaryocyten sind in normaler Zahl vorhanden. Die neutrophilen und eosinophilen Leukocyten sowie Myelocyten sind in ihrer Zahl stark reduziert oder fehlen vollständig. Myeloblasten dagegen sind vorhanden. Die Erythropoese ist stets ungestört. In vereinzelten Fällen wurden im Knochenmark reichlich myeloische Zellen gefunden, aber das Blut blieb leukocytenfrei (Zadek, Friedemann, Elkeles, Jagic und Spengler, Dimmel, Bock und Wiede). David fand ebenfalls einen normalen Knochenmarkbefund und glaubte eine Störung der Ausschwemmung der Leukocyten annehmen zu müssen. Milz, Leber und Lymphknoten zeigen keine charakteristischen pathologischen Befunde. Es handelt sich also bei der Agranulocytose sowohl um eine Störung der Zellbildung (Aplasie), wie auch um eine Störung in der Ausschwemmung schon fertig im Knochenmark vorgebildeter Granulocyten (Jagic, Friedemann, Morawitz und Brugsch, Bock und Wiede u. a.).

Neuerdings wurden Agranulocytose-Fälle nach Verabreichung von Medikamenten beobachtet. Schultz bezeichnet diese Fälle als symptomatische Agranulocytose. Zu diesen Medikamenten gehören hauptsächlich die Arsenobenzolderivate und Metallsalze (Neosalvarsan, Salvarsan kombiniert mit Hg. oder mit Wismut, ferner Silbersalvarsan, Rhodarsan, Acetylarsan, Mesurol, Bismugenol, Spirocid, Quinby-Jodchininwismut). In dem Fall von Domarus trat bei einer 32jährigen Frau wenige Stunden nach der sechsten Mesurolinjektion plötzlich Schüttelfrost und hohes Fieber auf. Am achten Krankheitstag entwickelten sich am harten Gaumen zweipfennigstückgroße Nekrosen. Die Leukocytenzahl betrug 620. Die polynukleären Neutrophilen fehlten vollständig. Die wenigen lymphoiden Zellen waren zum größten Teile Myeloblasten (positive Oxydasereaktion). Der Fall ging spontan in Heilung aus.

Landsberg berichtet einen ähnlichen Fall nach kombinierter antiluetischer Kur mit Neosalvarsan und Bismugenol. Im Differentialbiid waren vorwiegend Monocyten bis 92% vorhanden. Aehnliche Mitteilungen finden wir bei Aubertin-Blankenstein und Lehmann, Schultz und Jacobowitz, Friedemann, Hartwich, Jagic, Bock und Wiede, Thoma, Vonkennel, Dimmel und Preusz u. a. Auch nach

Behandlung mit Goldsalzen (Solganal, Sanocrysin) ist ein derartiges Krankheitsbild beobachtet worden (Achard zit. nach Jagic).

Von der „reinen" Agranulocytose unterscheiden sich die auf dem Boden medikamentöser Intoxikation entstehenden Fälle vor allem durch die Beteiligung des erythropoetischen Apparates (Aubertin-Blankstein, Hartwich u. a.) und zum Teil dadurch, daß sie in der Blutmorphologie Abweichungen zeigen: Agranulocytose mit Myeloblastose (Domarus), mit Monocytose (Landsberg, Dimmel und Preisz), mit Myelocytose (Aubertin-Blankenstein-Lehmann). Wie weit die Neosalvarsanbehandlung oder die Lues selbst bei der Entstehung der Agranulocytose eine Rolle spielt, bedarf noch der Klärung. Als spezifisch luetischer Symptomenkomplex ist bis heute eine Agranulocytose nicht beobachtet worden. Es handelt sich höchstwahrscheinlich um eine medikamentöse Intoxikation. Ein chronisch recidivierender Verlauf bei Agranulocytosen, die auf der Basis von medikamentös-toxischer Wirkung entstehen, ist noch nicht gesehen worden.

Ein anderer ätiologischer Faktor, der zur Auslösung einer Agranulocytose führen kann, ist nach Aubertin, Arneth, Jagic die Einwirkung strahlender Energie (Radium, Thorium X- und Röntgenstrahlen). Morawitz und Brugsch sahen zwei Fälle von typischer Agranulocytose, die früher wegen anderer Leiden bestrahlt worden waren. Ueber den Vorgang der Zerstörung der Leukocyten nach Einwirkung von Röntgenstrahlen herrscht noch keine Einigkeit.

Auch verschiedene Krankheiten, wie Lymphogranulomatose, Grippe, Diphtherie, Gravidität, Tuberkulose des Knochenmarks, Kala-azar sind imstande, das Knochenmark im Sinne einer Agranulocytose zu schädigen (Schultz).

Schließlich sind auch Zusammenhänge zwischen Impfmalaria (A. Meyer, Vonkennel) und Typhusvakzine-Injektionen (H. Schur, R. Dinold) und Agranulocytose beobachtet worden.

In den letzten Jahren sind eine Anzahl von Veröffentlichungen, besonders in der ausländischen Literatur über das Auftreten einer ausgesprochenen Granulocytopenie mit entsprechenden klinischen Symptomen nach dem Gebrauch von Amidopyrin (Pyramidon) allein oder in Kombination mit Barbitursäurenderivaten erschienen.

Madison und Squier berichteten über 13 Fälle, bei denen nach Behandlung mit Amidopyrin in Kombination mit Barbitursäurederivaten eine Agranulocytose auftrat. Sieben davon haben sich nach Aussetzen des Medikamentes erholt. Ein Patient, der vor 18 Mona-

ten nach Allonal eine erste Attacke überstand, bekam nach 0,3 Amidopyrin einen neuen Agranulocytose-Schub. Auch nach einmaliger Pyramidondosis wurde Agranulocytose bei einigen Patienten beobachtet.

P. Plum beschreibt ebenfalls sechs eigene Fälle und 79 aus der Literatur mit Agranulocytose nach Amidopyrin und Barbitursäurepräparaten. Davon verliefen 61 Fälle tödlich. Plum konnte experimentell bei einem Manne, der zwei Monate vorher eine Agranulocytose überstanden hatte, nach 0,2 Amidopyrin per os einen raschen Leukocytensturz hervorrufen. Daher warnt Plum vor amidopyrinhaltigen Mitteln (zit. n. Zbl. in. Med. Nr. 11 — 1935). Aehnliche Fälle von Agranulocytose nach Pyramidon berichten H. Jackson, J. Stein, B. v. Bonnsdorf u. a.

In Deutschland haben weder experimentelle Versuche noch klinische Erfahrungen einen Beweis für die schädigende Wirkung des Pyramidons erbringen können. Auf Anregung des Reichsgesundheitsamtes hat H. Dennig eingehende Untersuchungen über etwaige schädigende Wirkungen von Pyramidon im Sinne einer Agranulocytose angestellt. Hunderte von Kranken wurden mit großen Dosen Pyramidon unter ständiger Kontrolle des Blutbildes behandelt. Das Resultat war, daß in allen Fällen die Granulocyten unverändert blieben. Auch bei zwei Frauen, die 2 Jahre lang immerfort Pyramidon einnahmen, blieben die Granulocyten normal (Die eine bekam in dieser Zeit 5—600 gr, die andere 1½ kg).

Auch Schilling hat im Auftrage des Reichsgesundheitsamtes eingehende klinische und experimentelle Untersuchungen über diese Frage angestellt. Eine Schädigung der blutbildenden Organe im Sinne der Agranulocytose durch Pyramidon und Barbitursäurepräparate konnte nicht festgestellt werden.

Immerhin scheint ein kausaler Zusammenhang nicht ausgeschlossen zu sein. Die Idiosynkrasie gegen Pyramidon, die eine Agranulocytose hervorruft, ist anscheinend außerordentlich selten. Nach Dennig reagiert vielleicht ein Fall unter tausend mit einer Schädigung. Auf alle Fälle aber warnt er davor, Pyramidon bei Anginen zu geben, da sich die Agranulocytose eben zunächst in einer Angina äußert. Dennig und andere empfehlen regelmäßige Blutuntersuchungen bei längerem Gebrauch von Pyramidon oder pyramidonhaltigen Präparaten.

Die Prognosestellung der Agranulocytose muß unter Berücksichtigung der Recidivmöglichkeit mit besonderer Vorsicht gesche-

hen. Immerhin darf die Prognose trotz des schweren Krankheitsbildes nicht für alle Fälle als ungünstig bezeichnet werden. Die Zahl der geheilten Fälle wird auf etwa 10% geschätzt (Friedemann, Jagic, Schilling). Für den Ausgang einer Agranulocytose maßgebend ist das Allgemeinbefinden und der Kräftezustand der Patienten. Hohe Monocytenwerte werden als prognostisch günstig angesehen (Friedemann, Ehrmann und Preuß, Jagic, Dimmel, Thoma, Stockinger, Landsberg u. a.). Auch die Fälle ohne ausgesprochene Tonsillenerkrankung sind nach Friedemann etwas günstiger zu beurteilen. Hochgradiger Granulocytenmangel bei Leukopenie wird als sehr ernst angesehen (Brocher), denn je niedriger die Granulocytenzahl, um so größer ist die Nekrosegefahr. Im Endstadium der Agranulocytose tritt meist eine sekundäre allgemeine Sepsis und Pneumonie hinzu. Die Angaben der Literatur lassen ersehen, daß Agranulocytosen oft ohne jegliche Therapie zur Heilung kommen können (Jagic und Spengler, Domarus, Hartwich, Doxiades u. a.). Schultz berichtete in der Medizinischen Gesellschaft zu Jena (13. 6. 1934) über einen Fall von schwerer Agranulocytose mit ausgedehnten Nekrosen an Haut und Schleimhäuten, der auf Röntgenbestrahlung und Transfusion nicht reagierte, aber im Anschluß an eine sich entwickelnde Pleuritis exudativa unter plötzlichem Anstieg der Leukocyten doch noch ausheilte. In Fällen, die zur Besserung oder Heilung kommen, steigt zunächst die Gesamtleukocytenzahl.

Die anfänglich absolut infauste Prognose dieser Erkrankung mit unbekannter Aetiologie und ungeklärter Pathogenese gab Anlaß zu einer großen Reihe von Therapieversuchen. Alle therapeutischen Maßnahmen richteten sich zuerst auf das hervorstehende Symptom des Granulocytenschwundes. Zur Anregung der Leukopoese wurden Yatren-Casein, Terpentininjektionen, Aolan, Adrenalin, Organpräparate u. a. verwendet. In der Annahme, daß es sich um eine sepsisartige Erkrankung handelt, wurden Trypaflavin, Solganal, Streptokokkenserum, Omnadin, Chinin, Neosalvarsan, Detoxin u. a. gegeben, ohne überzeugend günstige Resultate zu erzielen.

Friedemann war der erste, der im Jahre 1927 bei der Agranulocytose die Röntgenbestrahlung der Röhrenknochen vornahm. Er verwandte dabei eine Oberflächendosis von $^1/_{20}$ = 5% der H. E. D. = 30 R. pro Feld, durch 0,6 mm Kupfer gefiltert, bei 5 mA. und 175 K. V. und 30 cm Abstand des Fokus von der Haut. Diese Dosen

wurden in 2 bis 3 aufeinander folgenden Tagen in zwei großen Feldern (später evtl. mehr) gegeben.

Friedemann und Elkeles berichteten im Jahre 1930 über 29% Heilung der Agranulocytose mit Röntengestrahlung, während bis dahin die Heilung ohne Bestrahlung nur 8% betrug. Nach Friedemann tritt in einer Anzahl von Fällen bei günstigem Verlauf schon kurz nach der Bestrahlung schlagartige Besserung des Allgemeinbefindens und Vermehrung der Knochenmarkselemente auf. In den drei Fällen von Friedemann mit Recidiv war die Behandlung zweimal erfolglos, in einem dritten Fall war eine dreimalige Bestrahlung notwendig. Daher vertritt Friedemann den Standpunkt, daß Recidive mit Röntgenbestrahlung schwerer zu beeinflussen seien, als Ersterkrankungen. Ueber weitere günstige Resultate mit Röntgenstrahlen berichten Starlinger, Call und Gray, Hodgen, Thoma, Ottenheimer und Kommerell (zit. nach Friedemann und Elkeles). Auch Dimmel und Preiß empfehlen die Röntgenbestrahlung der Röhrenknochen.

Zur Anregung der Leukopoese wie auch zur Zuführung von Leukocyten und Abwehrstoffen wurde die Bluttransfusion versucht. Zykowsky berichtete zuerst einen Fall von Agranulocytose, dessen Heilung er einer Bluttransfusion zuschrieb. Auch Hoche sah in einem Fall nach Bluttransfusion rasche Besserung und endgültige Heilung (Zit. nach Hartwich). Jagic und Spengler berichteten ebenfalls später über gute Erfolge nach Bluttransfusion; in einem Fall stieg die Leukocytenzahl von 600 auf 3000. Hartwich sah in mehreren Fällen, auch bei zwei Recidiven, nach Bluttransfusion eine entscheidende Wendung im Krankheitsbild, rasche Entfieberung mit schlagartiger Besserung des nekrotisierenden Prozesses; aber der Anstieg der Leukocyten war nur vorübergehend. Dagegen konnten Reye, Leuchtenberger, Morawitz, Bantz, Fehr, Dimmel und Preiß keinen derartigen Erfolg feststellen. Schultz empfiehlt bei akuten Agranulocytosefällen die Anwendung der Bluttransfusion, bei chronischen die Verabreichung von Leberpräparaten.

Schließlich wurde von den amerikanischen Autoren Doan, Parker, Rinheart und Taylor die Nukleinsäure und ihre Derivate bei Agranulocytose angewandt. Sie gingen von der Annahme aus, daß im gesunden Organismus die Leucocytenbildung durch Reizstoffe bewirkt wird die aus den Produkten zerfallener Zellen, besonders der Zellkerne entstehen sollen. Hier sind vor allem Abkömmlinge der Nukleinsäure zu erwähnen, deren leukocytensteigernde Wir-

kung schon seit Jahrzehnten bekannt war. Neuerdings wurde durch systematische Untersuchungen von Doan, Zerfas u. a. bestätigt, daß die Nukleinate eine starke Leukocytose hervorrufen. Selbst bei lang dauernder Behandlung zeigte sich keine schädliche Nebenwirkung. Es konnte jedoch vor dem Eintritt einer Leucocytenvermehrung eine vorübergehende Verminderung derselben festgestellt werden. Jackson und seine Mitarbeiter fanden ein Nukleotid, das gekuppelt an Pentose im normalen menschlichen Blut durch den Zerfall der Leukocytenkerne vorhanden sei und durch dessen Anwendung die unerwünschte leukopenische Reaktion im Anfang fernbleiben soll.

Im Jahre 1932 konnten Jackson und Mitarbeiter sowie auch Doan über ausgezeichnete Erfolge mit Pentosenukleotid berichten, und sind der Meinung, daß bei Agranulocytose heute nur eine Behandlung mit Pentosenukleotid als gegeben zu bezeichnen ist. Sie bestehen darauf, daß keine andere Therapie während des Gebrauchs von Pentosenukleotid angewandt werden soll.

Jackson, Parker und Taylor konnten über 74% Heilung zum Teil schwerer Fälle von Agranulocytose mit Nukleotid erzielen. Von den 69 Fällen, die mit Pentosenukleotid behandelt wurden, wurden 51 (74%) wiederhergestellt. Von diesen 69 Fällen wiesen 54 eine typische Agranulocytose auf — davon wurden 38 (70%) wiederhergestellt. Bei 7 Fällen trat nach mehreren Wochen bezw. Monaten ein Recidiv auf, welches nach Fortsetzung der Nukleotidbehandlung wieder reagierte; von diesen starben jedoch zwei nach einem erneuten schweren Recidiv. — In 74% der Fälle trat am 4., 5. oder 6. Tage nach Beginn der Behandlung eine Besserung des Blutbildes und Allgemeinbefindens auf. Da eine eindeutige Besserung im Blutbild nach Behandlung mit Pentosenukleotid nicht sofort einzutreten pflegt, wurden alle Fälle, die innerhalb von 72 Stunden nach Beginn der Behandlung starben, in dieser Zusammenstellung nicht berücksichtigt. Auch wurden diejenigen Fälle, bei denen die Wiederherstellung kurz nach Beginn der Behandlung auftrat, nicht mitgezählt.

Weitere günstige Berichte über die Behandlung der Agranulocytose mit Pentosenkleotid geben Mariott, J. Stein u. a. In Deutschland konnten Brugsch und Lautsch mit intramuskulären Injekionen von zweimal täglich 10 ccm 7% Pentosenukleotidlösung bei vier Fällen von typischer, zum Teil schwerer Agranulocytose in drei Fällen einwandfreie Besserung und Heilung erzielen. Auch Niekau, Mumme, Eisenstädt, Jehn u. a. bestätigen diese Erfolge der Nu-

kleotidbehandlung. Sie verwandten aber teilweise ein gleichwertiges deutsches Erzeugnis, das Nukleotrat, ein Natriumsalz von Pentosenukleotid. Seine Anwendung entspricht dem amerikanischen Pentosenukleotid K 96. Gewöhnlich werden 10 ccm (1 Ampulle) — evtl. zusammen mit ½ mg Atropin, um etwaige Reaktionen zu vermeiden — zweimal täglich in den Glutaealmuskel injiziert, bis die Leukocytenzahl die Norm erreicht. Danach injeziert man weiter täglich 10 ccm, bis die Leukocytenzahl wenigstens drei Tage lang auf einer normalen Höhe geblieben ist. Sollten die Leukocyten euneut fallen, dann muß die Behandlung wieder aufgenommen werden.

Nukleotid wird im Allgemeinen gut vertragen. Manchmal treten kurz nach der Injektion Dyspnoe, Herzbeklemmung und Schweißausbrüche auf. Eine eindeutige Besserung im Blutbild pflegt meist nicht sofort einzutreten; oft wurde im Anfang eine Verschlechterung des Blutbildes beobachtet. Gewöhnlich beginnt die Leukocytenzahl erst am 4., 5. oder 6. Tag anzusteigen. Das Fieber pflegt in der Regel meist gleich nach der ersten deutlichen Vermehrung der Leukocyten abzufallen. Die Leukocyten und Neutrophilen erreichen gewöhnlich am 10. Tag ihre normalen Zahlen.

Ein schubweiser Verlauf der Agranulocytose ist oft in der Literatur beschrieben worden. Dagegen sind Fälle mit ausgesprochenem recidivierendem Verlauf, bei denen im Intervallstadium nicht nur subjektives Wohlbefinden besteht, sondern auch die Leukocytenzahl und das Blutbild völlig normal ist, anscheinend selten. Das hat uns Anlaß gegeben, einen derartigen Fall, den wir über längere Zeit beobachten konnten, zu veröffentlichen!

Es handelt sich um eine 36jährige Patientin.

Familien-Anamnese: Vater an Magen-Ca. gestorben. Mutter herzkrank. Zwei Brüder und eine Schwester leben und sind gesund (letztere an Basedow operiert).

Eigene Anamnese: Als Kind gesund. Menarche mit 16½ Jahren. Menses immer regelmäßig, $\frac{28}{4-5}$ mittelstark. Kein Abortus, Inf. ven. neg. 1926 Diphtherie mit Absceß (acht Tage Krankenhausbehandlung Seruminjektion). 1933 Nervenzusammenbruch. Der Arzt stellte auf Grund einer hühnereigroßen Geschwulst am Halse Basedow fest. Sechswöchiger Aufenthalt in Beelitz. Die angebliche Struma ging daraufhin zurück. Seit Anfang Juli 1934 zeitweise Ischiasschmerzen links. Oefters Kopfschmerzen, deswegen nahm Patientin wöchentlich 2—4 Tabletten Eu-Med. Etwas später stellten sich Zahnschmerzen ein. Fast alle Zähne wurden vorübergehend lose, später wieder fest. Patientin fühlte sich sehr matt und müde. Anfang August wurden zwei gesunde Zähne (II. und III. Molarzahn links unten) gezogen.

Am 15. August 1934 erkrankte die Pat., nachdem sie sich eine Woche vorher sehr elend gefühlt hatte, plötzlich mit Schüttelfrost, hohem Fieber und Halsschmerzen. Es bildete sich eine Angina mit Belägen. Eine Woche später wurde von dem behandelnden Arzt ein linksseitiger Mandelabsceß eröffnet. Am 1. September 1934 wurde Pat. in ein Krankenhaus überwiesen. Der Verlauf im Krankenhaus war folgender:

Aufnahmebefund: Zunge feucht, bräunlich verfärbt, Zähne defekt, cariös, Zahnlücken. Rachen leicht gerötet. Beide Tonsillen geschwollen, links mehr als rechts, lacunäre Beläge, Rötung. Großer Schnitt von der Absceßöffnung. Leichte Struma. Geringer Exophthalmus. Geringe Schwellung der submaxillaren Drüsen, stärkere der am Rande des Sternocleidomastoideus liegenden Drüsen. Starke Infiltration am Halse links. Herz, Lungen, Abdomen o. B. Reflexe o. B.

Am 3. 9. 1934 9800 Leukocyten. Ein Ausstrich wurde nicht angefertigt. Am selben Tag erneute Incision des Tonsillarabscesses links; es entleerte sich Eiter.

Am 4. 9. 1934 Erweichung der Infiltration am Halse. Incision des Halzdrüsenabscesses links in Pernokton-Aether-Narkose. Dabei entleeren sich größere Mengen grüngelben Eiters.

21. 9. 34 Infiltrat am rechten Ellenbogen und Thrombose der Unterarmvene (nach Pernoctoninjektion).

29. 9. 34 Halswunde vernarbt. Infiltrat des Ellenbogens kleiner geworden. Thrombose abgeklungen. Pat. als geheilt entlassen. Nach Angaben der Pat. soll zu dieser Zeit das Zahnfleisch weiß gewesen sein.

Seit der Entlassung aus dem Krankenhaus hat Pat. sich nicht gut erholen können. Sie fühlte sich sehr schwach, müde und matt. Unlust zum Arbeiten, Schlafbedürfnis. Sie hatte dauernd Kopfschmerzen. Rheuma-

tische Schmerzen im rechten Knie. Pat. nahm wieder ca. 1 bis 4 Tabletten Eu-Med wöchentlich.

Ende Januar 1935 Extraktion des I. Backenzahnes rechts unten. Wegen fortbestehender Schmerzen Extraktion des nachfolgenden Backenzahnes. Beide Zähne waren angeblich gesund.

Anfang Februar 1935 trat Brennen in der Scheide und Fluor auf. Keine Durchfälle.

15. 2. 35 neuerliche plötzliche Erkrankung mit Schüttelfrost, hohem Fieber bis 40°, Halsschmerzen und Schluckbeschwerden.

19. 2. 35 Krankenhausüberweisung.

Befund: Foeter ex ore. Sprache anginös. Zunge gelb-weiß belegt. Zahnfleisch beider Kiefer diffus mit weißlichen schmierigen fibrinösen Massen bedeckt. Rachenring diffus gerötet. Linke Tonsille stark geschwollen und zerklüftet, rechte weniger. Beide Tonsillen sind mit grauweißen schmierigen Belägen bedeckt, die teilweise auf die Gaumenbögen übergreifen. Oberhalb des linken Gaumenbogens befindet sich eine etwa ½ cm breite Fistel (alte Incisionswunde). Bei Einführung einer Sonde gelangt man in den Peritonsillarraum. Kieferwinkeldrüsen links stark geschwollen und druckschmerzhaft, auch am rechten Kieferwinkel bohnengroße druckempfindliche Drüsen. Keine allgemeine Drüsenschwellung. Pat. macht einen schwerkranken Eindruck, klagt über heftige Kopf- und Gliederschmerzen, Schluckbeschwerden. Temp. 40,5°.

21. 2. 35 Blutstatus: Rotes Blutbild: HB 95%, FI 0.98, Erythr. 4,5 Mill. Leukocyten 1 600. Differenzbild: Bei nur 50 Zellen im ganzen Ausstrich wurden 1 Jugend., 1 Segmentkerniger, 40 Lymphocyten, 8 Monocyten gefunden. Am selben Tage noch wurden zweimal 10 ccm Pentose-Nukleotid (Merck) intramuskulär gegeben.

22. 2. 35 Röntgenbestrahlung beider Unterarme mit 1/20 der HED. sowie zweimal 10 ccm Pentose-Nukleotid.

23. 2. 35 Zähne werden locker. Pat. hat sich selber den I. Prämolarzahn rechts oben herausgezogen; fühlt sich sehr elend, Temp. um 39°. Am selben Tage wieder zweimal Pentose-Nukleotid. Leukocyten 2.600. Differenzbild: Eos. 1%, Myelocyt. 17%, Jug. 3%, Stab. 3%, Segment. 1%. Lymph. 43%, Mono. 32%.

25. 2. 35 Temperatur zur Norm abgefallen. In der Nacht sehr starker Schweißausbruch. Leukocyten 3.700 mit 1% Bas. 1% Eos., 13% Myel., 6% Jug., 13% Stab., 7% Seg., 40% Lymph., 21% Mono. Wesentliche subjektive Besserung. Die nekrotischen Beläge beginnen sich abzustoßen.

27. 2. 35 Temperatur normal. Pat. klagt über Kopfschmerzen, fühlt sich noch sehr matt und müde. Sie bekommt weiter zweimal 10 ccm Pentose-Nukleotid pro Tag. Fortschreitende Ablösung der nekrotischen Membranen. Leukocyten 5.500; davon 1% Eos., 3% Myelo., 9% Jug., 16% Stab., 32% Segm., 25% Lymph., 14% Mono.

4. 3. 35 Befinden gut, keine Beschwerden. Zahnfleisch und Rachen von den nekrotischen Membranen vollständig gereinigt. Leukocyten 6.800; Jug. 1%, Stab. 9%, Segm. 65%, Lymph. 16%, Mono. 7%.

11. 3. 35 Klagen über starkes Mattigkeitsgefühl. Leukocyten 5.500; Bas. 1%, Jug. 1% Stab. 5%, Seg. 61%, Lymph. 25%, Mono. 7%.

18. 3. 35 Wohlbefinden, Pat. steht auf. Ischiasbeschwerden rechts. Zeitweise Kopfschmerzen. Druckgefühl in der Lebergegend. Hepar nicht palpabel. Rachen etwas gerötet. Incisionswunde hat sich noch nicht geschlossen. Zahnfleisch o. B. Temp. abends 37°.

Blutbild: Leukocyten 5.800; Stab. 19%, Seg. 47%, Lymph. 29%, Mon. 5%.

29. 3. 35 Leukocyten 6.000; davon 1% Eos., 6% Stab., 52% Segm., 35% Lymph., 7% Mono.

30. 3. 35 In ambulante Behandlung entlassen. Rachen o. B. Fistel fast geschlossen, beim Druck entleert sich kein Eiter mehr.

Bis Anfang Juli 1935 fühlte sich Pat. sehr wohl und nahm 20 Pfund an Gewicht zu. Dann stellten sich wieder Kopfschmerzen ein, oft auch Schweißausbrüche. Pat. nahm wieder 1 bis 3 Tabletten Eu-Med wöchentlich. Mitte Juli starke Hinfälligkeit und Mattigkeit Unlust zum Arbeiten, Kopf- und Zahnschmerzen. Auf Veranlassung des behandelnden Arztes wurde am 17. Juli vom diagnostischen Institut eine Blutuntersuchung vorgenommen: Rotes Blutbild: Erythr. 4 620 000, Hämogl. 80%, F. I. 0,87, Polychromasie, geringe Anisocytose. Leukocytenzahl 7.700; Differenzbild: 6% Stab., 9% Segm., 83% Lymph., 2% Mono.

Seit dem 1. August Druck in der Lebergegend, Schmerzen in der rechten Hüfte und im rechten Knie, Brennen in der Scheide, Fluor.

6. 8. früh Halsschmerzen, Fieber 37,8°. Eine erneute Blutuntersuchung ergibt: Leukocyten 2.600, davon 21% Segm., 79% Lymph. — 4 450 000 Erythr., 79% Hämogl., F. I. 0 89, Polychromasie ++, leichte Anisocytose. Am Abend des gleichen Tages Einweisung in das Krankenhaus.

Aufnahmebefund: Adipöse Pat. in sehr gutem E. Z., schlechtem Kräftezustand. Haut pastös, ödematös durchtränkt, von teigigem Charakter. Keine Exantheme. Skleren weißlichgelb. P. macht einen schwerkranken Eindruck. Mund: Die ganze Mundschleimhaut ist gequollen und rot. Hintere Rachenwand und weicher Gaumen ebenfalls hochgradig gerötet. Linke Tonsille stark geschwollen und zerklüftet, mit weißen Stippchen bedeckt, rechte weniger. Mäßige Kieferklemme. An beiden Kieferwinkeln kirschgroße, druckempfindliche Drüsen, links stärker als rechts. Keine generalisierte Drüsenschwellung. Herz, Lungen o. B. Leberrand unter dem rechten Rippenbogen tastbar, nicht druckempfindlich. Milz nicht vergrößert. Extremitäten: Aktive und passive Bewegungen frei. Reflexe o. B. Keine Hautblutungen. Temp. 38,6°. Puls 120, Blutdruck 120/75.

7. 8. 35 Blutstatus: Leukocyten 1.200. Differenzbild: Im ganzen Ausstrich konnten überhaupt nur 25 Zellen gezählt werden; es waren 24 Lymphocyten und 1 Monocyt. Granulierte Zellen fehlten vollständig. Thrombocyten 200 000. Rotes Blutbild: Erythrocyten 4 760 000. Hämogl. 94% F. I. 1. Urin: Alb.-Spuren, Sacch. neg., Urbgn. stark vermehrt. Sed: viel Erythr., sonst o. B. Vormittags Temp. 38 6°, abends 38,9°. Schmerzen beim Schlucken. Sprache anginös.

Vormittags wurden 10 ccm Nukleotrat (Nordmark) mit einem ½ mg. Atropin intramuskulär injiziert. Nach der Injektion trat keine Reaktion

auf. Nachmittags Röntgenbestrahlung beider Unterarme (1/20 HDE bei 0,5 mm Kupferfilter.)

8. 8. 35 Allgemeinbefinden unverändert schlecht. Temp. morgens 38,6°, abends 38,0°. Diphtherieähnliche Beläge auf beiden Tonsillen und Gaumen, die auf die Uvula übergreifen. Peritonsilläres Gewebe ist entzündlich geschwollen. Ein Ulcus ist nicht festzustellen. Wangenschleimhaut stark gerötet und aufgequollen. Zahnfleisch stellenweise mit weißlich-gelben Belägen bedeckt. Pat. bekommt 10 ccm Nukleotrat mit ½ mg. Atropin intramuskulär. Eine Stunde nach der Injektion Erbrechen. Beklemmungsgefühl, Herzklopfen. Blutbild: Leucocyten 1.500. Differenzbild: nur Lymphocyten.

9. 8. 35 Klagen über Kopf- und Rückenschmerzen. Temp. morgens 38,2°, abends 38,5°. Leichter Ikterus. Urin: Alb. neg., Sacch. neg. Urobilinogen stark vermehrt. Bilirubin und Urobilin neg., Sed. o. B. Leukocyten 1 100. Im Ausstrich konnten nur 50 Zellen gezählt werden: von diesen waren 1 Jug., 2 Stab., 1 Seg., 38 Lymph., 8 Mono. Morgens Nukleotratinjektion, abends zweite Röntgenbestrahlung in zwei Feldern (rechter Oberschenkel und linker Unterschenkel).

10. 8. 35 höchste Temperatur 37 8°. Subjektive Besserung. S. R. 100/126 mm.Serologische Untersuchung auf Lues neg. Leukocyten 1.800, davon 1 Jug., 3 Stab., 33 Lymph., 13 Mono. (50 Zelen gezählt). Pat. klagt über Schmerzen in allen Gelenken.

11. 8. 35 Temp. morgens 37,2°, abends 37,8°. Papulöses juckendes Exanthem am Rücken, an beiden Gesäßhälften und den Oberschenkeln. Besserung des Allgemeinbefindens. Leukocyten 2.000, davon 1 Jug., 7 Stab., 7 Seg., 29 Lympho., 6 Mono. (50 Zellen gezählt).

Thrombocyten 205 000. 10 ccm Nukleotrat. Kurz nach der Injektion vorübergehend Herzklopfen, Schweißausbruch, Beklemmungsgefühl, Taubheitsgefühl im Kinn und den Extremitäten.

12. 8. 35 Temp. bis 37,2° abgefallen. Weitere Besserung des Allgemeinbefindens. Die Beläge haben sich vollständig abgestoßen. Tonsillen noch geschwollen. Rachen gerötet. Gesamtzahl der weißen 3.000: davon 3% Myelocyt., 10% Jug., 24% Stab., 44% Lymph., 19% Mono. Rachenabstrich reichlich Staphylokokken, vereinzelt Streptokokken. 10 ccm Nukleotrat mit Atropin.

13. 8. 35 Pat. ist fieberfrei, fühlt sich aber noch sehr schwach. Exanthem verschwunden. Leukocyten 3.500: Differenzbild: 4 % Myelocyt., 18% Jug., 29% Stab., 7% Segm., 28% Lymph., 14% Mono.

14. 8. 35 Halsdrüsen abgeschwollen. Allgemeinbefinden gut. Leukocyten 3.000: davon 6% Myelo., 13% Jug., 24% Stab., 18% Seg., 25% Lymph., 14% Mono. Halserscheinungen abgeklungen.

15. 8. 35 Leukocyten 5.000: Differenzbild: 4% Myelo. 9% Jug., 27% Stab., 26% Segm., 24% Lymph., 10% Mono. Rotes Blut: Erythr. 4.720.000, Hb. 94%, F. I. 1.

16. 8. 35 Nekrosen vollständig abgestoßen. Bis auf leichte Mattigkeit fühlt sich Pat. wohl. Leukocyten 6.600 mit 57% Neutrophilen. Fieber 36,8°, morgens 37,0° abends. Thoraxdurchleuchtung o. B.

17. 8. 35 Leukocyten 6.600; Differenzbild: 2% Myelo., 5% Jug., 26% Stab., 40% Segm., 19% Lympho., 8% Mono.

Urin: Alb. neg., Urbgn. vermehrt, Urbln. neg., Bilir. neg., Sed. o. B, Körpergewicht 78,8 kg.

19. 8. 35 Zeitweises Ziehen in der rechten Hüfte und dem rechten Knie, immer noch erhebliche Schwäche. Leukocyten 5.000, davon 1% Bas., 1% Jug., 19% Stab., 22% Segm., 49% Lymph. 8% Mono. S. R. 80/100 mm.

21. 8. Temperatur steigt nicht über 37,0°, Leukocyten 5.700. Differenzbild: 2% Bas., 16% Stab., 45% Segm., 33% Lympho., 4% Mono. Rest N. = 21 mg.% Bilirubin im Blut 0,52 mg.%.

24. 8. Subfebrile Temperaturen, abends bis 37,2°. Leukocyten 5.600; Differenzbild: 8% Stab., 47% Seg., 42% Lympho., 3% Mono. Es wurden laufend bis heute täglich 10 ccm Nukleotrat intramuskulär injiziert. Körpergewicht 79,2 kg.

27. 8. Leukocyten 5.600, davon 1% Bas., 11% Stab., 48% Seg., 32% Lymph., 8% Mono. 10 ccm Nukleotrat. Zeitweise Kopfschmerzen. Pat. fühlt sich noch etwas schwach. Blutzucker 115 mg.%.

29. 8. Wohlbefinden. Pat. steht auf.

31. 8. Leukocyten 5.800, davon Stab. 10%., Segm. 48%, Lymph. 34%, Mono. 8%. 10 ccm Nukleotrat Körpergewicht 80,8 kg.

4. 9. Erythr. 5 000 000. Hb. 100%, F. I. 1. Leukocyten 6 000, davon Bas. 1%, Stab. 21%, Segm. 38%, Lymph. 35%, Mono. 5%. Urin: o. B. Pat. klagt über Kopfschmerzen, fühlt sich immer noch sehr schwach. Mund und Rachen o. B. Körpergewicht 81,5 kg. Pat. ist den ganzen Tag außer Bett, keine Beschwerden.

7. 9. Leukocyten 6 500, davon Jug. 1%, Stab. 8%, Segm. 47%, Lymph. 39%, Mono. 5%.

11. 9. Leukocyten 7 000, davon Bas. 1%, Stab. 6%, Segm. 60%, Lymph. 28%, Mono. 5%. Körpergewicht 83 kg.

14. 9. Erythr. 5 000 000, Hb. 100%, F. I. 1. Leukocyten 4.000, davon Bas. 1%, Stab. 10%, Seg. 34%, Lymph. 49%, Mono 6%. Pat. ist völlig beschwerdefrei, wird entlassen.

1. Nachuntersuchung: (21. 9. 1935).

Leukocyten 8.000, davon 2% Bas., 1% Jug., 9% Stab., 55% Seg., 31% Lymph., 2% Mono. Pat. geht ihrer Arbeit nach, fühlt sich aber noch etwas schwach.

2. Nachuntersuchung: (4. 10. 1935).

Leukocyten 6 000, davon 11% Stab., 47% Seg., 30% Lympho., 12% Mono. Befinden weiter gut.

3. Nachuntersuchung: (27. 1. 1936).

Seit der Entlassung aus dem Krankenhaus nahm Pat. 40 Pfund an Gewicht zu. Menses regelmäßig, aber sehr stark (Dauer 8 Tage) und mit Schmerzen, deshalb nahm Pat. während dieser Zeit zwei bis vier Tabletten EU-Med. Pat. fühlt sich etwas schwächer als früher.

Blutstatus: Leukocyten 6000. Differenzbild: Bas. 1%., Eos. 2%, Jug. 1%, Stab. 6%, Seg. 54%, Lympho. 29%, Mono. 7%.

4. Nachuntersuchung: (7. 3. 1936).

Leukocyten 6000. Differenzbild: Stab. 11%, Seg. 52%, Lympho. 29%, Mono. 8%.

Außer zeitweiligen Kopfschmerzen blieb das Befinden der Patientin weiter gut; weitere Gewichtszunahme.

5. Nachuntersuchung: (24. 10. 1936).

Seit der letzten Untersuchung ist Pat. nie krank gewesen und nahm weiter 10 Pfund an Gewicht zu. Sie fühlt sich sehr wohl und geht ihrer Arbeit mühelos nach. Während der ganzen Zeit keine Halsbeschwerden, keine Zahnschmerzen, nur zeitweise Kopfschmerzen und nahm Pat. deshalb 6 bis 7 Tabletten Eu-Med monatlich.

Blutstatus: Leukocyten 6000. Differenzbild: Bas. 1%, Eos. 4.500.

Ausstrich: Stabkernige 10%, Segmentkernige 30%, Lymphocyten 55%, Monocyten 5%.

Es handelt sich also um eine 37jährige Pat., die mit 27 Jahren eine Diphtherie mit Absceß überstand. Mit 34 Jahren Nervenzusammenbruch, angeblich Basedow. Circa zwei Monate vor dem Auftreten der ersten Angina stellten sich heftige Kopf- und Zahnschmerzen, sowie Ischiasneuralgien ein. Verschiedene Zähne wurden gezogen. Mitte August 1934 erkrankte Pat. erstmalig mit Halsschmerzen, Schluckbeschwerden, Schüttelfrost und hohem Fieber. Acht Tage später entwickelte sich ein paratonsillärer Absceß, der incidiert werden mußte. Ein Blutstatus wurde zu dieser Zeit nicht angefertigt. Am 31. August starke Anschwellung der Halsdrüsen links. Am 3. September erneute Bildung eines Tonsillarabscesses links, der ebenfalls incidiert wurde. Am 4. September bildete sich auf der linken Halsseite ein Lymphdrüsenabsceß; der Absceß wurde incidiert. Dabei entleerten sich größere Mengen von grüngelbem Eiter.

Am 3. September 1934 wurde erstmalig eine Leukocytenzählung vorgenommen, ein Blutstatus wurde leider nicht angefertigt. Die Zahl der Leukocyten betrug 9800. Nach der Incision des Abscesses fiel die Temperatur ab, der Absceß reinigte sich gut und Pat. erholte sich schnell. Am 25. Tag nach der Incision wurde Pat. aus dem Krankenhaus entlassen.

Hier ist zu bemerken, daß nach Prodromalerscheinungen, Beginn und Verlauf die Angina als eine agranulocytotische angesehen werden darf. Denn schon diesmal traten dieselben Prodromalerscheinungen auf, wie in den beiden folgenden agranulocytotischen Attacken. Schwäche und Müdigkeit, Hinfälligkeit, Unlust zum Arbeiten und insbesondere Zahn- und Kopfschmerzen. Daß einer Agranulocytose oft längere Zeit unbestimmte Krankheitsgefühle, wie Schwäche, Hinfälligkeit, Blässe usw. vorangehen, wurde von Reye, Jagic, Brogsitter, Dimmel u. a. berichtet. Bei dieser ersten Erkrankung ist die Heilung auf die Bildung des Halsdrüsenabscesses zurückzuführen, denn die Bildung des Abscesses hat einen Reiz auf die Neubildung von Granulocyten ausgelöst. Nach Bock und Wiede ist die Wirkung vielleicht so zu erklären, daß durch den Zerfall von normalen Leukocyten ein Reiz auf die Neubildung von Granulocyten hervorgerufen wird, vorausgesetzt, daß ein Teil Granulocyten vorhanden ist, um den Grundstock des Abscesses zu bilden. Diese Annahme läßt sich durch folgende Fälle belegen:

Im Fall 15 von Bock und Wiede erreichte das Blutbild bereits zwei Tage nach einem Terpentinabsceß seine normalen Werte wieder. Von 2800 Leukocyten mit 5% Granulierten vor der Injektion stieg die Zahl der Leukocyten am zweiten Tage nach der Terpentininjektion auf 15000 mit 88% Granulierten. Auch in den Fällen von Zitkowsky (zit. nach Bock und Wiede), Stockinger und Domarus, trat bald nach Vereiterung einer Drüse eine wesentliche Besserung des Blutbildes und Allgemeinbe-

findens auf. Im Fall von Stockinger betrug die Leukocytenzahl vor der Abscedierung der infiltrierten Halsdrüsen 2 900; am Tage der Abscedierung stieg sie auf 4 700. Am nächsten Tag, wo der Absceß eröffnet wurde, betrug die Zahl der Leukocyten 7 800 und ist weiter bis zum 9. Tag nach der Incision auf 17 000 gestiegen.

Nach der Entlassung aus dem Krankenhaus, am 29. 9. 34, erholte sich Pat. sehr schlecht. Die Schwäche und Müdigkeit bestand weiter, die Kopfschmerzen traten häufiger auf. Später stellten sich rheumatische Schmerzen in den Knien ein, zu deren Linderung Pat. 1 bis 4 Tabletten Eu-Med wöchentlich nahm. Ende Januar 1935 wurden zwei gesunde Backenzähne gezogen.

Am 15. Februar erkrankte Pat. erneut akut mit hohem Fieber, Halsschmerzen und Schluckbeschwerden. Am 19. Februar Tonsillen-, Zahnfleisch- und Gaumennekrosen. Halsdrüsen waren geschwollen. Ikterus war nicht vorhanden. Das rote Blutbild war normal. Die Leukocytenzahl betrug am 21. 2. 1935 1 600 mit 4% Granulocyten. Am selben Tage bekam Pat. zweimal 10 ccm Pentose-Nukleotid (Merck). Am nächsten Tag wieder zweimal 10 ccm Nukleotid und nachmittags eine Röntgenbestrahlung beider Unterarme. Am Morgen des folgenden Tages war die Leucocytenzahl auf 2 600 mit 24% Neutrophilen gestiegen.

Am 25. Februar 1935 wurden 3 700 Leukocyten mit 37% Neutrophilen gezählt. Die Temperatur fiel zur Norm ab und das Allgemeinbefinden der Pat. besserte sich erheblich.

Am 12. Tag nach Beginn der Nukleotidbehandlung bezw. am 11. Tag nach der Röntgenbestrahlung, erreichten die Leukocyten den normalen Wert von 6 800. Differenzbild: 1% Jug., 9% Stab., 63% Seg., 18% Lymph., 7% Mono. Zahnfleisch-, Tonsillen- Gaumennekrosen wurden abgestoßen. Circa 5½ Wochen nach der Krankenhausaufnahme (19. 2. 1935) wurde Pat. in gutem Allgemeinzustand und ohne Beschwerden entlassen. Bei der Entlassung wurden 6 000 Leukocyten gezählt. Im Ausstrich wurden 1% Eo., 6% Stab., 52% Seg., 34% Lymph., 7% Mono. gefunden.

Daß es sich bei dieser Erkrankung nach dem Blutstatus und klinischen Bild um eine echte Agranulocytose handelt, unterliegt keinem Zweifel, denn sie weist sämtliche von Schultz geforderten Symptome einer echten Agranulocytose auf. Es besteht keine Anämie, keine hämorrhagische Diathese bei extremer Leukopenie mit hochgradigem Granulocytenschwund. Ob hier der Erfolg der Behandlung auf das Pentose-Nukleotid oder die Röntgenbestrahlung zurückzuführen ist, läßt sich nicht mit Sicherheit sagen. Leider ist am Tage der Röntgenbestrahlung kein Blutstatus angefertigt worden. Wäre auch am Tage der Bestrahlung eine Besserung des Blutbildes zu verzeichnen gewesen, so könnte die Heilung trotzdem als eine spontane angesehen werden, denn die Fälle von Domarus, Jagic, Hartwich, Doxiades u. a. zeigen, daß auch ohne jegliche Therapie Besserung und Heilung eintreten kann.

Nach der Entlassung aus dem Krankenhaus blieb die Pat. in den ersten drei Monaten beschwerdefrei, nahm 20 Pfund zu und konnte ihrer Arbeit mühelos nachgehen. Dann stellten sich aber wieder Kopf- und Zahnschmerzen ein, später Mattigkeit, Hinfälligkeit und Arbeitsunlust. Daraufhin wurde eine Blutuntersuchung (3½ Monate nach der Entlassung) vorgenommen (17. Juli 1935). Es wurden jedoch 7 700 Leukocyten gezählt und im Differenzbild 6% Stabkernige, 9% Segmentkernige, 85% Lymphocyten und 2% Monocyten gefunden. Das rote Blutbild war normal.

Am 6. August 1935, also ca. 3 Wochen nach dieser Blutuntersuchung bezw. 4 Monate nach der Entlassung aus dem Krankenhaus erkrankte Pat. wieder akut mit Fieber, Halsschmerzen, Schluckbeschwerden und Gelenkschmerzen. Die am selben Tage vorgenommene Blutuntersuchung ergab 2 600 Leukocyten mit 21% Segmentkernigen und 79% Lymphocyten. Am gleichen Tage abends Einlieferung ins Krankenhaus. Temperatur 38,5°, Pat. macht einen schwerkranken Eindruck. Tonsillen geschwollen, diffuse Rötung der Mund- und Rachenschleimhaut. Kieferwinkeldrüsen vergrößert. Milz nicht palpabel. Am Tage nach der Einlieferung wurden morgens nur 1 200 Leukocyten gezählt, im Ausstrich wurden keine Granulierten gefunden. Am selben Morgen bekam Pat. 10 ccm Nukleotrat i m und abends eine Röntgenbestrahlung beider Unterarme. In den nächsten sechs Wochen wurden laufend zweimal täglich 10 ccm Nukleotrat gegeben, dann an weiteren 11 Tagen nur einmal täglich. Am nächsten Tag nach Beginn der Nukleotrat-Behandlung stieg die Leukocytenzahl von 1 200 auf 1 500 und fiel gleich am folgenden Tag wieder auf 1 100, doch wurden diesmal erstmalig einige Granulocyten gefunden. Das Fieber blieb über 38°. Es bestanden diphtheroide Beläge an beiden Tonsillen, die auf den weichen Gaumen und die Uvula übergriffen. Am selben Tage abends, also am übernächsten Tag nach Beginn der Nukleotratbehandlung, wurde noch eine zweite Röntgenbestrahlung in zwei Feldern gegeben. Am Tage nach der Röntgenbestrahlung bezw. am vierten Tag der Nukleotratbehandlung stiegen die Leukocyten auf 1 800, die Granulocytenzahl blieb aber unverändert. Am zweiten Tag der Nukleotratbehandlung stiegen die Leukocyten auf 2 000 mit ca. vierfacher Vermehrung der Granulocyten. Das Fieber fiel zum erstenmal zur Norm und das Allgemeinbefinden fing an, sich zu bessern, Nachlassen der Halsschmerzen. Plötzlich auftretendes papulöses Exanthem am Rücken, beiden Gesäßhälften und an den Hinterflächen beider Oberschenkel. Ob dies als Nebenwirkung der Nukleotratinjektion oder als Begleiterscheinung der Agranulocytose zu erklären ist, kann man mit absoluter Sicherheit nicht sagen. Schultz und Jacobowitz beobachteten im Verlauf einer Agranulocytose erysipelähnliche Hautröten an den Extremitäten, papulöses Exanthem der Haut des Rückens und der Hinterfläche beider Oberschenkel.

Am 6. Tag der Nukleotrat-Behandlung war die Leukocytenzahl bis auf 3000 gestiegen mit 37% Neutrophilen und stieg weiter, bis sie am 10. Tag ihren Normalstand von 6 600 mit 57% Neutrophilen erreichte. Pat. erholte sich weiter, blieb fieberfrei, nahm 8½ Pfund an Gewicht zu.

Am 40. Tag wurde sie ohne Beschwerden und mit folgendem Blutbild aus dem Krankenhaus entlassen: Leukocyten 4 000 bei 45% Neutrophylen. Rotesblutbild: Hb 100% Erythrocyten 5 000 000, F. I. 1

Bei der ersten Nachuntersuchung am 21. 9. 1935, also eine Woche später, wurden 8 000 Leukocyten gezählt bei 65% Neutrophilen. Wohlbefinden.

Bei der zweiten Nachuntersuchung am 4. 10. 1935 6 200 Leukocyten mit 58% Neutrophilen. Pat. fühlte sich weiter wohl, konnte ihrer Arbeit als Schneiderin mühelos nachgehen.

Bei der dritten Nachuntersuchung am 27. 1. 1936 wurden 6 000 Leukocyten mit 63% Neutrophilen gezählt.

Seit der Entlassung aus dem Krankenhaus hat sie 40 Pfund an Gewicht zugenommen, Menses weiter regelmäßig, aber sehr stark mit heftigen Schmerzen, Dauer 8 Tage. Deswegen nahm sie während der Menses 2 bis 4 Tabletten Eu-Med. Seit Dezember 1935 hatte Pat. zeitweise über Kopfschmerzen zu klagen und nahm deswegen noch 1 bis 3 Tabletten wöchentlich Eu-Med. Seit Anfang Februar fühlte sie sich etwas schwächer als sonst.

Am 7. 3. 1936 stellte sich Pat. nochmals vor. Die vorgenommene Blatuntersuchung ergab: Leukocyten 6 000, davon 11% Stab., 52% Segm., 29% Lymph. und 8% Mono.

Daß es sich bei der zweiten Erkrankung am 6. 8. 35 um einen Agranulocytoseschub handelt, unterliegt keinem Zweifel. Nach Vorgeschichte, klinischem und hämatologischem Befund und Verlauf handelt es sich bei dem von uns beobachteten Fall um eine chronisch recidivierende Agranulocytose. Daß es eine symptomatische Agranulocytose oder eine solche auf Grund medikamentös-toxischer Ursache entstanden sein könnte, ist anamnestisch auszuschließen. Allerdings ist zu bemerken, daß die Patientin vor dem Auftreten beider Attacken mehrmals Eu-med (Coffein 0,05, Phenacetin, Pymzol-phenyldimethyl., Dimenthylaminophenazon 0,15) nahm. Sollte aber die Pat. eine Idionsynkrasie für Pyramidon zeigen, so müßte auch heute noch ein Recidiv auftreten, da die Pat. nach der letzten Entlassung aus dem Krankenhaus trotz Abratens nahezu die gleichen Mengen Eu-Med wieder nahm.

Bei der zweiten Attacke wurden in unserem Falle therapeutisch im ganzen 25 Ampullen zu je 10 ccm Nukleotrat, sowie zweimal Röntgenbestrahlung (1/20 der H.E.D.) in vier Feldern gegeben. Am Tag nach der ersten Röntgenbestrahlung bzw. der ersten Nukleotratbehandlung (7. 8. 35) stieg die Leukocytenzahl von 1 200 auf 1 500 und fiel am nächsten Tag (9. 8. 35) wieder auf 1 100. Am Tag nach der zweiten Röntgenbestrahlung

bzw. am 4. Tag der Nukleotratbehandlung ging die Leukocytenzahl sprunghaft von 1 100 auf 1 800 in die Höhe und am zweiten Tag nach der zweiten Röntgenbestrahlung (11. 8. 35) bzw. am 5. Tag der Nukleotratbehandlung erreichte sie eine Höhe von 2 000. Am 10. Tag der Behandlung erreichten sie wieder ihren Normalstand von 6 600 mit 57% Neutrophilen.

Nach dem vorstehend geschilderten Verlauf scheint der Erfolg auf die Nukleotratbehandlung zurückzuführen sein. Denn nach Angabe der amerikanischen Autoren pflegt nach Nukleotrat nicht sofort eine eindeutige Besserung im Blutbild einzutreten, ja es kann sich sogar im Anfang eine Verminderung der Leukocyten zeigen. Die Leukocytenzahl beginnt erst am 4. Tag anzusteigen und nimmt zu, bis etwa am 10. Tag ein guter Normalstand erreicht ist. Einige polymorphkernige Neutrophilen pflegen schon binnen 48 Stunden zu erscheinen.

In unserem Fall war der Verlauf ähnlich. Am dritten Tag der Nukleotratbehandlung war eine Verminderung der Leukocyten zu verzeichnen. Erst am 4. Tag begann die Leukocytenzahl anzusteigen und stieg weiter, bis sie am 10. Tag ihre normale Höhe erreichte. Einige Neutrophilen erschienen erst am dritten Behandlungstage.

Da die Heilung in unserem Falle ganz genau nach den Angaben der Amerikaner verlief, behaupten wir, daß der Erfolg der Nukleotratbehandlung zu verdanken ist. Es kann natürlich möglich sein, daß die Röntgenbestrahlung an der Heilung mitgewirkt hat; wegen der bestehenden Unklarheit ist es bedauerlich, daß Röntgenbestrahlungen überhaupt gegeben wurden, doch war es in Anbetracht des hoffnungslosen Krankheitsbildes schwierig, allein Vertrauen auf ein verhältnismäßig wenig erprobtes Mittel zu setzen.

In den drei Fällen von Friedemann mit Recidiv war die Röntgenbestrahlung zweimal erfolglos. Im Fall 2 trat trotz dreimaliger Bestrahlung der Tod ein. Das Blutbild blieb unverändert. Im Fall 5 trat nach zweimaliger Bestrahlung wohl eine Zunahme der Granulocyten auf, aber die Gesamtleukocytenzahl blieb die gleiche. Auch dieser Fall endete letal. Im Falle 4 war eine dreimalige Bestrahlung notwendig. Daher vertritt Friedemann den Standpunkt, daß Recidive mit Röntgenbestrahlung überhaupt schwer zu beeinflussen seien. Es ist deshalb sehr wohl angebracht, das Heilungsergebnis in unserem Fall dem Nukleotrat zuzuschreiben.

Bemerkenswert bei diesem Fall ist noch, daß jedesmal vor dem Auftreten der Angina, im ganzen dreimal, Zahnschmerzen auftraten. Einige cariöse sowie gesunde Zähne wurden extrahiert. Das Auftreten einer Agranulocytose nach Zahnextraktion bezw. eine akute Verschlechterung im Verlauf einer derartigen Erkrankung, oder sogar das Auftreten eines Recidives ist mehrmals beobachtet worden. Die ersten Mitteilungen darüber stammen von H. P. Hill, der in zwei Fällen kurz nach Zahnextraktion eine schwere Agranulocytose auftreten sah. In dem einen Fall handelte es sich um eine 46jährige Frau, der zwei Molaren gezogen wurden. Die Leukocytenzahl betrug einige Wochen vor der Zahnextraktion 9.050 mit 57% Polymorphkernigen und 43% Lymphocyten. Drei Tage nach der Extraktion Fieber, Leukocytenzahl 2.000, davon 96% Lymphocyten. Nekrose am Orte der Extraktion, geringe Tonsillitis links und einige Bläschen am harten Gaumen, Ikterus. Tod 15 Tage nach Beginn des Fiebers und 25 Tage nach der Zahnextraktion. Die Leukocytenzahl betrug kurz vor dem Tode 200, die Granulocyten fehlten vollständig. Der zweite Fall von Hill betraf eine weibliche Person mit normalem Blutbefund vor der Zahnextraktion. Nach Entfernung von 8 Zähnen belegte sich das Zahnfleisch grau, auf der linken Tonsille entwickelten sich Pfröpfe. Bei Fieber und leichtem Ikterus betrug die Leukocytenzahl 3.600 mit 97% Lymphocyten; der Fall ging in Heilung aus (zit. nach Hartwich). Ein weiterer ähnlicher Fall von Gordon wird ebenfalls von Hartwich mitgeteilt. Auch beobachtete Hartwich selbst zwei derartige Fälle. Brogsitter beobachtete zwei Fälle, in denen unmittelbar nach Zahnextraktion eine fieberhafte Erkrankung mit dem Symptom einer Agranulocytose auftrat. Im Fall 1 von Dimmel entwickelte sich nach Aufsetzen einer Zahnkrone eine Zahnfistel, im Anschluß daran nekrotisierende Gingivitis an gesunden Zähnen. Auch Bock und Wiede machen darauf aufmerksam, daß sich oft Agranulocytose an Alveolar- oder Kiefervereiterungen anschließt. In dem Fall von H. J. Wolf und W. Aurin trat nach Zahnextraktion ein Recidiv nach 2½ Jahren auf.

Zur Vervollständigung des Krankheitsbildes der reinen recidivierenden Agranulocytose werden aus der Literatur noch einige derartige Fälle entnommen und kurz zusammengefaßt nachfolgend angeführt:

Moore und Wieder berichten einen Fall, bei dem eine Frau die erste Agranulocytose-Attacke überstand und der zweiten ca. zwei Jahre später erlag. Die 42jährige Patientin erkrankte im Dezember 1922 mit Entzündung des Zahnfleisches und diphtheroiden Belägen an den Tonsillen. Kieferwinkeldrüsen vergrößert. Blutbild: Leukocyten 1 200 mit 20% Neutrophilen und 80% lymphocytären Elementen. Rotes Blutbild normal. Blutkultur neg. Kein Ikterus. Extraktion einer Zahnwurzel wegen Eiterung. Nach einer Fieberdauer von 40 Tagen mit konstanter Leucopenie und niedrigem Prozentsatz der Neutrophilen kam es zum Anstieg der Leukocyten auf 7 000 mit 60% Polymorphkernigen. Gleichzeitig trat eine Besserung des Allgemeinbefindens auf. Bei völliger Gesundheit und normalem Blutbild entlassen. Genau zwei Jahre später 31. 12. 1924) traten Kopf- und Kreuzschmerzen und Schmerzen im rechten Bein auf. Nachdem das Befinden sich nach einer Woche gebessert hatte, begann es sich nach einem Todesfall in der Familie wieder zu verschlechtern. Vierzehn Tage später traten Nekrosen an der rechten Tonsille und Gingivitis des Unterkiefers auf.

Blutstatus: Leukocytenzahl 3 000, davon 5% Neutrophilen und 95% Lymphocyten. Rotes Blutbild normal. Zwei Tage später trat unter zunehmender Kreislaufschwäche der Tod ein.

Im Fall von O. Franke handelte es sich um eine Frau, die an Agranulocytose ohne Mandelbeläge erkrankte und sich nach einigen Tagen wieder erholte. Zwei Jahre später erneute Erkrankung, die mit nekrotischen Tonsillen-Veränderungen zum Tode führte.

Die 49jährige Frau hatte sich schon längere Zeit matt und elend gefühlt und oft an Kopfschmerzen gelitten. Im Januar 1927 erkrankte sie plötzlich mit Fieber bis 40°, Schüttelfrost, Bauch- und Kopfschmerzen. Befund: Rachen leicht gerötet. Tonsillen kirschgroß ohne Beläge. Typisches agranulocytotisches Blutbild: Leukocyten 800. In zwei Ausstrichen konnten im ganzen nur 33 kleine Lymphocyten gezählt werden. Erythrocyten 4,06 Mill. 75% Hb.

Drei Tage später deutlicher Ikterus. Lebertumor. 7 Tage nach der Krankenhausaufnahme Temperatur zur Norm abgefallen. Ikterus verschwunden. Nach 6 Wochen bei gutem Allgemeinbefinden entlassen. Blut-

status: Leukocyten 7 200, davon 56% Seg., 4% Stab, 4% Uebergangsformen, 31% kleine Lymphocyten, 2% Monocyten. Erythr. 3,12 Mill., Hb 54%.

Nachdem Pat. zwei Jahre bei leidlichem Befinden und körperlicher Schwäche verbracht hatte, erkrankte sie im Januar 1929 erneut plötzlich mit Erbrechen und Kurzatmigkeit. Zwei Tage vor der Aufnahme dauerndes Erbrechen, Schmerzen und Rauschen in beiden Ohren, was angeblich nach Eu-Med auftrat.

Aufnahmebefund: Rachen hochgradig gerötet. Uvulagegend und vordere Gaumenbögen geschwollen. Tonsillen mit weißen Belägen bedeckt, gangränöser Gestank. Hals diffus geschwollen. Blutbild: Leukocyten 1 500. Ausstrich wurde nicht angefertigt. Therapie: 10 ccm Aolan, 0,05 Arsazetin i/v. Am nächsten Tage Leukocyten 2 20. Im Ausstrich nur Lymphocyten (100%). Erythr. 4,13 Mill., Hb 74%.

Zwei Tage nach der Einlieferung erfolgte unter zunehmender Kreislaufschwäche Exitus. Die Sektion bestätigte die Diagnose.

Der Fall 4 von Leuchtenberger betrifft eine Frau, die eine Agranulocytose überstand und nach einem Stadium von Wohlbefinden mit normalem Blutbefund zwei Monate später — nach einer Fisteloperation (Rest eines periproktitischen Abscesses) — ein Recidiv bekam.

Die Krankengeschichte ist folgende: 46jährige Frau. Seit 1927 öfters Mandelentzündung. August 1928 erkrankte sie plötzlich mit hohem Fieber. Es entwickelte sich eine Angina mit Belägen auf den Tonsillen und später am weichen Gaumen. Halslymphknoten geschwollen. 13. 8. 1928 Blutstatus: Erythr. 5,13 Mill., Hb 78%, Leukocyten 2 400. Neutrophilen 10%. Lymphocyten 78%, Uebergangsformen 12%. Blutkulturen: steril. Diphtherie-Abstrich aus der Nase: positiv, Rachen: neg.

Nach Diphtherieserum, Trypaflavininjektion und zwei Röntgenbestrahlungen Besserung des Blutbefundes und des Allgemeinbefindens. Rückgang der Rachenveränderungen.

17. 8. 1928 Blutstatus: Leukocyten 8 400, davon 20% Stab., 40% Seg., 33% Lympho., 7% Mono. Erythr. 4,5 Mill. Thrombocyten 190 000. 20. 8. 1928 periproktitischer Abceß. Spontane Entleerung.

7. 9. Wohlbefinden, Angina vollkommen abgeheilt. Entlassen. Blutbefund: Leukocyten 6 600, davon 40% Seg., 59% Lympho., 1% Mono.

Am 17. 9. 1928 wieder erneut erkrankt mit hohem Fieber, Schmerzen in der Nierengegend. Am After Gefühl der Spannung. Leukocyten 2 400 mit 98% Lymphocyten und 2% Neutrophilen.

Nach neun Röntgenbestrahlungen, einer Bluttransfusion und Rohleber allmähliche Besserung des Blutbildes. 20. 11. 1928 Blutstatus: Leukocyten 6 200. Differenzbild: 41% Seg., 52% Lympho., 6% Mono., 1% Mastzellen. Erythr. 5,25 Mill., Hb 85%.

26. 11. 1928 Operation der Fistel in Aethernarkose.

20. 12. 1928 Entlassung.

26. 1. 1929 Leukocyten 5 200.

18. 3. 1929 plötzlich wieder hohes Fieber mit Halsschmerzen. Rachen gerötet, graugrüner Belag auf dem rechten hinteren Gaumenbogen. Starke Schwellung der Kieferwinkeldrüsen rechts. Nach Trypaflavininjektionen fieberfrei, Rückbildung der Rachenveränderungen.

20. 4. 1929 Blutstatus: Leukocyten 3 500. Davon 20% Granulierte, meist Stabkernige, 80% Lymphocyten.

H. Bock und K. Wiede schildern einen Fall (Fall 13) von Agranulocytose mit zwei Attacken im Verlauf von 15 Monaten, der letal endete.

Es handelt sich um eine 23jährige Patientin, die im Dezember 1927 nach Abschluß einer zahnärztlichen Behandlung mit Fieber, Kopf- und Rückenschmerzen und ulceröser Gingivitis mit starkem Foetor ex ore erkrankte. Die Blutuntersuchung ergab 2 200 Leukocyten: davon 1% Jug., 1% Stab., 33% Lympho., 65% Mono.

Nach ca. vier Wochen als geheilt mit folgendem Blutbefund entlassen: Leukocyten 5 600; Differenzbild: 1% Stab., 46% Seg., 49% Lympho., 4% Mono.

Nachdem Pat. ca. fünfzehn Monate ohne Beschwerden verbrachte und voll arbeitsfähig war, erkrankte sie plötzlich wieder im April 1929 mit Schüttelfrost, hohem Fieber, Gingivitis und Mandelbelägen. Blutstatus am Aufnahmetag: Leukocyten 1 700, davon 89% Lympho. und 11% Mono.

Nach zwei Wochen Exitus an Bronchopneumonie. Die Sektion bestätigte die Diagnose.

Hartwich und auch Brocher berichten einen ähnlichen Fall. Bei dem Patienten war die Gesamtleukocytenzahl und das Differentialblutbild nach der ersten Attacke wieder normal geworden; einige Zeit später trat nach einer Septumoperation ein Recidiv auf, welchem der Kranke nach neun Tagen erlag.

Es handelte sich um einen 51jährigen Fuhrmann, der mit 44 Jahren Gelenkrheumatismus und mit 48 Jahren Ischias rechts gehabt hatte. Am 18. 6. 29 erkrankte er plötzlich mit Schüttelfrost, Schmerzen beim Schlukken und Kreuzschmerzen. Es entwickelte sich eine Angina mit schmutziggrauem Belag. Die Kieferwinkeldrüsen waren stark geschwollen. Haut und Skleren ikterisch.

Blutuntersuchung: Wa. R. neg. Blutkultur neg. Thrombocyten 294 680. Erythr. 3,2 Mill. Hb. 86%. Leukocyten 1 600. Ausstrich: 13% Segmentkernige, 49% kleine Lymphocyten, 38% große Lymphocyten.

23. 6. 29 Temperatur 37,9°. Tonsillenabstrich auf Di. und Plaut-Vincent neg. Blutkultur neg. Leukocyten 3 200, davon 36% Neutrophylen.

25. 6. 29 Leukocyten 7 300. davon 66% Seg., 7% Stab., 1% Uebergangsformen,2% Jugendformen, 21% Lympho., 3% Mono.

4. 7. 29 Generalisierte Drüsenschwellung. Leukocyten 5 900 mit 69% Neutrophilen.

10. 7. 29 Toxisch-infektiöse Neuritis des linken N. Ischiadicus.

20. 7. 29 Neuritische Beschwerden abgeklungen. Rückbildung der Halsdrüsenschwellung.

Blutbild: Leukocyten 5300. Erythr. 5,4 Mill., Hb. 93%. Ausstrich: 68% Seg., 2% Stab., 1% Eo., 1% Mastzellen, 26% Lympho.

Verlegung zur Hals-Nasenklinik zwecks Septumoperation (hochgradige deviatio septi).

21. 7. 29 Operation; am selben Tag Temperatur 38°. Blutbild: Leukocyten 700; Ausstrich: 4% Stab., 84% Lympho., 8% Mono.

24. 7. 29 Bronchopneumonische Herde in beiden Unterlappen. Temp. 39,7°.

Blutbild: Erythr. 4 Mill. Hb. 715%, Thrombocyten 190 000. Leukocyten waren in der Kammer wie auch im Ausstrich nicht zu finden. Röntgenbestrahlung.

25. 7. 29 wieder keine Leukocyten in der Kammer und im Ausstrich. Ikterus. Zweite Röntgenbestrahlung.

27. 7. 29 Leukocyten 700, Ausstrich: 44% Segmentkernige, 14% Stabkernige, 32% Lymphocyten, 10% Monocyten. Dritte Röntgenbestrahlung. Darmlähmung.

28. 7. 29 Erysipel am linken Arm nach Venenpunktion.

29. 7. 29 Erythrocyten 3,8 Mill., Hb 74%, Leukocyten 1300. Ausstrich: 11% Stab., 67% Seg., 8% Lympho. ,4% Mono. Exitus letalis.

Im Fall von Jagic und Klima handelt es sich um eine 47jährige Frau, die mit Fieber und Schmerzen in den großen Gelenken und mit entzündlichen Veränderungen an den Tonsillen erkrankte. Die Blutuntersuchung ergab:

Rotes Blutbild normal. Leukocyten 900, davon 4% Neutrophile, 60% Lymphocyten und 36% Monocyten.

Nach zwei Röntgenbestrahlungen erreichten die Leukocyten schon am 5. Tag den höchsten Wert von 14 000. Davon waren 83% Neutrophile. Drei Wochen später wurde Pat. mit folgendem Befund entlassen: Leukocyten 7500: davon Unsegmentierte 1%, Segmentkernige 62%. Lymphocyten 29%, Monocyten 8%. Rotes Blutbild normal.

Einige Wochen später erkrankte Pat. neuerlich mit denselben Krankheitserscheinungen. Die Röntgenbestrahlung aber blieb ohne Erfolg. Die Patientin starb unter dem Bilde eines septischen Prozesses.

Im Fall 2 von Friedemann verlief das Recidiv, das ein halbes Jahr nach der ersten Erkrankung einsetzte, tödlich. Es handelte sich um eine 29jährige Patientin, die akut an einer Angina erkrankte. Einige Tage später traten Nekrosen an den Tonsillen und der Glottisschleimhaut auf. Die Leukocytenzahl betrug 700. Die Granulierten fehlten vollständig. Nach zweimaliger Röntgenbestrahlung Anstieg der Leukocyten auf 10 000 mit 69% Granulierten. Im weiteren Verlauf kam es zur Vereiterung der Kieferwinkeldrüsen. Nach Incision trat ohne weitere Komplikation Heilung ein.

Ein halbes Jahr später Recidiv mit nekrotisierender Angina. Dreimalige Bestrahlung erfolglos. Exitus.

Der Fall 4 von Friedemann betrifft eine mit Röntgenstrahlen behandelte Patientin, bei der das Recidiv nach 6 Wochen auftrat.

Eine 35jährige Frau überstand im Juni 1927 ein Gesichtserysipel.

Am 15. 11. 27 erkrankte Pat. mit Gliederschmerzen und Fieber, das drei Tage anhielt.

Am 20. 11. 27 trat bei ihr eine Angina lacunaris mit hohem Fieber auf. Die Leukocytenzahl betrug 2000; darunter fanden sich nur einige Stabkernige Leukocyten.

Die am 28. 11. und 31. 11. 27 vorgenommenen Röntenbestrahlungen blieben ohne Erfolg. Verschlechterung des Allgemeinbefindens. Kontinuierliche Temperaturen bis 40°. Nekrosen an den Tonsillen und der Rachenschleimhaut. Heftige Diarrhoen.

Am 3. 11. 27 wurden erstmalig zwei Myeloblasten gefunden. Am selben Tage erneute Bestrahlung.

Am 4. 12. 27 Besserung des Allgemeinbefindens, Temperaturabfall.

Am 9. 12. 27 beschwerdefrei. Blutstatus: Myelocyten 1%, Jug. 7%, Stab. 3%, Seg. 43%, Lympho. 41%, Mono. 5%.

Sechs Wochen später erneut erkrankt mit hohem Fieber und Angina mit schmierigen Belägen auf den Tonsillen. Die Blutuntersuchung ergab wieder völligen Granulocytenschwund. Nach drei Röntgenbestrahlungen normales Blutbild. Heilung.

Der Fall 5 von Friedemann betrifft eine 34jährige Patientin, die nach zwei Bestrahlungen geheilt wurde. Das nach vier Wochen auftretende Recidiv endete trotz Bestrahlung letal.

Auch im Fall von Lawrence und Gundrun überstand eine 58jährige Frau zweimal eine Agranulocytose und erlag dem dritten Schub in einer Woche.

Es wurden in dieser Arbeit Fälle von reiner recidivierender Agranulocytose zusammengestellt, und zwar ein Fall aus eigener Beobachtung und zehn eindeutige Fälle aus der bisher erschienenen Literatur.

Gegenüber dem chronischen Verlauf der Krankheit, bei der auch im Intervallstadium das Blutbild nicht normal wird, ist die reine recidivierende Agranulocytose mit völlig normalem Blutbefund und subjektivem Wohlbefinden in den Zwischenperioden anscheinend selten. Dabei scheint die Zeitdauer, in der ein Recidiv auftreten kann, nicht begrenzt zu sein; in der Literatur schwanken die Angaben zwischen Tagen und Jahren. Auch die Anzahl der Recidive ist nicht beschränkt; es wurden in einem Fall drei Attacken beobachtet.

Da also Recidive noch nach Jahren auftreten können, ist es leicht möglich, daß sich einige von den in der Literatur bis jetzt als geheilt beschriebenen Fällen noch als recidivierend herausstellen. Von den elf beschriebenen Fällen endeten acht letal, sodaß die Prognose bei der recidivierenden Form der Agranulocytose als ungünstig bezeichnet werden darf.

Bezüglich der Therapie wäre noch zu sagen, daß Röntgenbestrahlungen und vor allem die Behandlung mit Pentosenukleotid erfolgreich zu sein scheinen.

Der Erfolg der Bluttransfusion ist umstritten.

Ich erlaube mir hiermit, Herrn Professor Carl M a a s e für die Erteilung des Themas und die Durchsicht der Arbeit bestens zu danken.

Literatur.

Arneth: M. Med. Wschr. 1929, Nr. 16.
Aubertin, Blancstein et *P. Lehmann:* Bull. Soc. Med. Hôp. Paris 1929, S. 678.
Aubertin et *R. Levy:* Bull. et mém. de la Soc. Med. des Hôp. de Paris. 1928, 44, Nr. 9, S. 456.
— Arch. Mal. Coeur 1928, Nr. 6, S. 369.
Bantz: M. med. Wschr. 1925, Nr. 29, S. 1200.
Bock, H. und *Wiede, K.:* Fol. Haematol. Leipzig 1930, Bd. 42, S. 7.
v. Bonnsdorff, B.: Kl. Wschr. 1934, Nr. 30; 1935, Nr. 13, S. 465.
Brocher, J.: Zbl. für innere Medizin. 1931, Nr. 1, S. 2.
Brogsitter, A. und *H. v. Kreß:* Virchows Archiv 1930, 276, 768.
Brugsch, H. und *Joh. Lautsch:* M. med. Wschr. 1933, Nr. 26.
David: Med. Kl. 1925, S. 1229.
Dennig, H.: Dtsch. Med. Wschr. 1933, Nr. 34, S. 1349.
Dimmel, H.: Fol. Haematol. Bd. 49, 1933, S. 411.
— und *Preiß, E.:* Wiener Kl. Wschr. 1934, Nr. 15, S. 459.
Dinold, R.: Wiener Kl. Wschr. 1933, Nr. 39.
Doan: Journ. A. M. A. Vol. 99, S. 194—202, 1932.
v. Domarus, A.: Kl. Wschr. 1929, Nr. 17, S. 779.
Doxiades, Th.: Kl. Wschr. 1932, Nr. 10, S. 419.
Ehrmann, P. und *Preuß, J.:* Kl. Wschr. 1925, Nr. 3.
Eisenstädt, J.: Dtsch. Med. Wschr. 1935, Nr. 39, S. 1556.
Franke, O.: Folia Haematol. 1930, Bd. 40, S. 419.
Friedemann, U.: Ztschr. f. Kl. Med. 1928, Bd. 108, S. 54.
— und *Elkeles, A.:* Dtsch. Med. Wschr. 1930, Nr. 23, S. 948.
Hallermann, W.: Fol. Haematol. 1930, Bd. 42, S. 1.
Hartwich, A.: Erg. der inn. Med. u. Kindhl. 1931, Bd. 41, S. 202.
— Kl. Wschr. 1932, S. 104.
Jackson, Parker, Rinheart und *Taylor:* Journ. A. M. A. 1931, Vol. 97, S. 1436.
— *Parker* und *Taylor:* Am. Journ. Med. Sci. 1932, Bd. 184, Nr. 3, S. 297.
Jagic und *Klima, R.:* Klinik und Therapie der Blutkrankheiten 1934.
— und *Spengler:* Med. Kl. 1932, H. 1.
Jehn, W.: Dtsch. Med. Wschr. 1935, Nr. 39.
Kaznelson, P.: Med. Kl. 1928, S. 658.
Kommerell: Med. Kl. 1929, Nr. 47.
Landsberg, M.: Kl. Wschr. 1929, S. 507.
— Med. Kl. 1930, Nr. 35.
Lauter: Med. Kl. 1924, Nr. 38.
Lawrence, K. und *Gundrun:* Archiv Intern. Med. 1928, Bd. 11.
Leon, A.: Dtsch. Archiv f. Kl. Med. 1924, Bd 143, S. 118.

Leuchtenberger, R.: Fol. Haematol. 1930, Bd. 39, S. 63; Ther. d. Gegenw. 1930, S. 154; Kl. Wschr. 1928, S. 1493.
Madison und *Squier:* Journ. A. M. A. 1933, 101, 2076; Journ. A. M. A. 1934, 102, 755.
Marriott, H. L.: The Lancet. March. 3, 1934, S. 448.
Meyer, A.: Dtsch. Med. Wschr. 1931, Nr. 6, S. 226.
Moore and *Wieder:* Journ. med. assoc. 1925, Bd. 85, Nr. 7.
Morawitz und *H. Brugsch:* Neue Dtsch. Kl. Bd. 11, 1933, S. 17.
Mumme: Ref. in Aerztebl. f. Hamburg u. Schleswig-Holstein, 1934, H. 25.
Plum, P.: Dtsch. Med. Wschr., Nr. 34, S. 1379 (zit. nach Zbl. inn. Med. 1935, Nr. 11.
Reye: Med. Kl. 1929, S. 257; Kl. Wschr. 1926, S. 1059.
Schilling, V.: Med. Kl. 1932, Nr. 23; Med. Welt 1935, Nr. 14.
Schultz, W.: Dtsch. Med. Wschr. 1922, Nr. 44, S. 1495; M. Med. Wschr. 1928, Nr. 39, S. 1667; Kl. Wschr. 1929, Nr. 33, S. 1530; Therap. der Gegenw. 1931, H. 72, S. 481; Fortschr. Ther. 1932, Bd. 7, S. 360; Neue Dtsch. Kl., Ergänz.-Bd. 1, 1933; M. Med. Wschr. 1934, Nr. 35, S. 1934; Therap. d. Gegenw. 1934, H. 4, S. 152; Med. Welt 1934, 8. August. S. 1148.
Schultz und *Jacoborwitz*: Med. Kl. 1925, H. 44, S. 1642.
Schur, H.: Med. Kl. H. 15, 1934.
Stein, J. D.: Schweiz. med. Wschr. 1935, Nr 16, S. 353.
Stockinger: Ztschr. f. d. Ges. exp. Med. 1929, Bd. 65, S. 27.
Thoma, E.: Med Kl. 1928, II, S. 2010.
Vonkennel, J.: Med. Kl. 1934, H. 4, S. 123.
Weiß, J.: Wiener Archiv inn. Med. 1927, Bd. 14.
Wolf, H. J. und *D. W. Aurin:* Med. Welt 1934, Nr. 11, S. 368.
Zadek: Med. Kl. 1925, Nr 19, S. 688.
Zikowsky: Wiener Kl. Wschr. 1927, H. 2; 1928, H. 2; Med. Kl. 1925, Nr. 19.

Lebenslauf.

Als Sohn des verstorbenen Kaufmanns Anastasius Michalis, wurde ich, Spyro Michalis, am 14. Oktober 1903 in Preveza (Griechenland) geboren. In Arta besuchte ich die Elementarschule und anschließend das Humanistische Gymnasium und bestand am 20. Juni 1920 mein Abiturientenexamen.

Das Studium der Medizin begann ich im Wintersemester 1923—24 in Rostock i. M. Im Wintersemester 1924—25 ließ ich mich an der Universität Berlin immatrikulieren und legte dort am 28. Juli 1927 meine ärztliche Vorprüfung ab. Meine ärztliche Prüfung bestand ich am 2. September 1930 ebenfalls in Berlin.

Vom 1. November 1930 bis 15. Mai 1931 war ich im Städtischen Krankenhaus Neukölln, Chirurgische Abteilung, als Hilfsarzt tätig.

Vom 15. Mai bis 31. Dezember 1931 arbeitete ich als Hilfsarzt im St. Maria-Viktoria-Krankenhaus, Berlin NW 7, Karlstraße 27—30, Innere Abteilung, und bin seit 1. Januar 1932 im selben Krankenhaus als etatmäßiger Assistenzarzt auf der chirurgischen Abteilung angestellt.